

TIP II DİABETTE BETA STİMÜLAN ORAL ANTİDİABETİK DROGLAR VE KULLANIM ENDİKASYONLARI

Birsel KAVAKLI¹, Didem KILIÇ³, Mahmut GÜMÜŞ²

Tip 2 diabet patogenezinin en önemli komponentleri; insülin salgısında ve insülin etkisinde defektlerdir. Bunlardan hangisi primer defekt olursa olsun, tip 2 diabette tedavi açısından şunlar dikkate alınmalıdır:

1. Hiperglisemik olan tip 2 diabetli tüm hastalar insülin salgısında biraz defekte sahiptir,
2. Açlık plazma glukozu ne kadar yüksekse insülin yetersizliği o kadar şiddetlidir,
3. İnsülin direnci tip 2 diabetli hastaların çoğunda vardır, ancak bütün hastalarda yoktur,
4. İnsülin rezistansının derecesi tip 2 diabetli hastalar arasında değişkenlik gösterir ve obezite ile anlamlı şekilde ilgilidir¹.

İnsülin direncinin primer defekt olduğu NIDDM başlangıcında, insülin direncini kompanse etmek için insülin salgısı artar ancak daha sonraki süreçte bu kompensasyon etkisiz hale gelir, insülin yetmezliği ortaya çıkar (Pankreasın Starling Eğrisi). NIDDM doğal seyirinin erken fazında, pankreasın beta hücre rezervi iyi durumda iken, beta stimulan oral antidiabetik droglar tedavide yararlı olur; ancak insülin yetmezliği geliştiğinde etkisiz hale gelirler². Hastalığın başlangıcında % 15-20 hasta, bu grubun klasik örneği olan sülfanilürelere dirençlidir (Primer Sülfanilüre Yetmezliği). Bu dönemde % 50 hasta sülfanilürelere yanıt verir ancak her yıl % 5-10 hastada sekonder yanıtızlık gelişir³.

Beta hücrelerini stimüle ederek insülin salgılatan droglar (İnsülin Sekretagogları), bizzat insülin salgısını uyaranlar (İnsülin inisiyatörleri) ve glukoz ve diğer sekretagogların insülin salgılatıcı etkisini potansiyelize eden, kendi başlarına insülin salgılatamayanlar (insülin potansiyatörleri) olmak üzere iki grupta incelenebilir. Birinci grubun klasik örneği sülfanilürelerdir. Son yıllarda sülfanilüre grubu içermeyen insülin sekretagogları (non-sülfanilüre) da çalışılmakta ve geliştirilmektedir⁴. İkinci grupta inkretinler (gastrik inhibitör peptid, glukagon like peptid 1), alfa 2 reseptör antagonistleri (midaglizol ve MK 912), beta 2 reseptör agonistleri, karboksimidaminler, Mortolino bileşikleri (BTS 67582), sülfonil hidantoin gibi bileşikler bulunmaktadır⁵.

SÜLFANİLÜRELER

Sülfanilürelere en sık kullanılan hipoglisemik ajanlar olup primer insülin sekretagogudurlar. Sülfanilürelere hipoglisemik etkisi, 1942 yılında orijinal analogun (glyprothiazole) tifolu hastalarda kullanılması sırasında farkedilmiştir. Orijinal bileşiğin benzer halkasındaki amino grubunun uzaklaştırılması ve heterosiklik nitrojen halkasının açılması ile hipoglisemik etkisi artırılabilmiş, yan etkileri azaltılabilmiştir. Birinci kuşak sülfanilürelere elde edilmiştir. Yıllar sonra moleküldeki bazı değişikliklerle, daha küçük dozlarda etkili olabilen (intrensek aktivitesi yüksek), daha uzun etki süresine sahip ikinci kuşak sülfanilürelere elde edilmiştir⁶. Son yıllarda bazı özellikleri ile ikinci kuşak sülfanilürelere farklı yeni bileşikler (Glimepiride) kullanıma sunulmuştur⁵. Ayrıca son yıllarda konvansiyonel sülfanilürelere yavaş salınımlı formları üretilmiştir. Glipizid GITS çabuk etkili glipizide kıyasla özellikle açlık kan glukozuna daha etkilidir.

Etki mekanizması :

Etkileri büyük oranda membrandaki özel reseptörlerine bağlanarak insülin salgısını uyarmalarına bağlıdır. Bazal durumda iken beta hücrelerindeki ATP-sensitif K⁺ kanalı, hücrenin iç tarafından hücre dışına K⁺ pompalar ve membran istirahat potansiyelini devam ettirir. Sülfanilürelere, ATP-sensitif K⁺ kanalı yanındaki özel reseptörüne (SUR) bağlanınca ATP-sensitif K⁺ kanalı ile etkileşir, K⁺ kanalı kapanır, membran depolarize olur. Böylece membrandaki voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanalı açılır, hücre içine Ca⁺⁺ girer, sitozoldeki Ca⁺⁺ miktarı artınca insülin granülleri hücre membranına doğru hareket eder ve granüldeki insülin ve C peptid dolaşıma salınır. Sülfanilürelere, endojen insülin sekretagogu olan glukozdan farklı olarak ikinci faz insülin salgısını sağlamazlar, sadece birinci faz insülin salgısını uyarırlar⁷.

Sülfanilürelere antidiabetik etkilerine katkısı olduğu iddia edilen in vitro ekstrapankreatik etkileri Tablo I' de sunulmuştur. Ancak bu etkilerin antidiabetik etkiye katkı dereceleri tartışmalıdır. Çünkü sülfanilürelere, beta hücrelerinin yokluğunda kan glukoz seviyelerini hiç etkileyememektedirler. İn vitro ekstrapankreatik etkilerin bir çoğu

hipergliseminin azalması ile açıklanabilmektedir. Ayrıca tip 1 diabetiklerde bu etkiler gözlenmemektedir⁸. Klinik farmakolojik incelemeler, tip 2 diabetli hastaların bu ajanlarla akut tedavisinde, gerek açlık gerekse postprandial plazma insülin seviyelerinde artışla sonuçlandığını göstermiştir. Kronik tedavi sırasında ise açlık plazma glukoz seviyeleri normale yaklaşırken, plazma insülin seviyeleri de tedavi öncesi değerlere hatta daha düşük seviyelere düşmüş olur. Bu bulgu, sülfanilürelerin karaciğer ve kas dokusunda insüline duyarlılığı artırdığı şeklinde bir hipoteze yol açmıştır. Ancak, bu görüş muhtemelen doğru değildir. Çünkü aynı glukoz konsantrasyonlarında, sülfanilüre verilenlerde plazma insülin seviyeleri verilmeyenler göre daha yüksek bulunmuştur. Sülfanilüreler, bir beta hücre uyarıcı olan glukozu beta hücrenin cevabını artırmaktadır. Böylece kronik sülfanilüre tedavisi sırasındaki plazma insülin seviyelerindeki azalma, glukoz daha düşük seviyede olmasına rağmen beta hücresi daha etkin olduğu için meydana gelmektedir. Hipergliseminin karaciğer ve kas dokusunda insüline duyarlılığı azalttığı iyi bilinmektedir. Bu sebeple, herhangi bir mekanizma ile hipergliseminin azalması insüline duyarlılığı artırabilir ve böylece endojen insülin kan glukozunu azaltmada daha etkin olabilir. Sülfanilürelerle plazma glukozu azalınca, yüksek olan VLDL, total trigliserid ve LDL seviyelerinde azalma, serum lipoprotein lipaz aktivitesinde artma meydana gelmektedir. Düşük olan HDL kolesterol düzeyleri hakkında ise tutarsız sonuçlar verilmektedir (artma, değişiklik olmaması veya azalma). Sülfanilürelerin serum lipidlerine etkileri glukoz düzeylerini azaltmasıyla ilgilidir. Sülfanilüreler, yine glukoz seviyelerini azaltarak, trombosit ve pıhtılaşma fonksiyonlarında düzelmeye yol açabilmektedir (Tablo I).

Tablo I. Sülfanilürelerin in vitro ekstrapankreatik etkileri

1-Karaciğer

- A. Doğrudan etkileri
 1. Fruktoz 2-6 bifosfatı artırır
 2. Glikolizi artırır
 3. Glikoneogenezi azaltır
 4. Uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunu azaltır
- B. İnsülin etkisini kuvvetlendirirler
 1. Hepatik glukojen sentez ve glikojen sentezini artırır
 2. Hepatik lipojenezi artırır
- C. İnsülinin hepatik ekstraksiyonunu azaltır

2-İskelet kası

- A. Doğrudan etkileri
 1. Glukoz transportunu artırır
 2. Fruktoz 2-6 bifosfatı artırır
- B. İnsülinin karbonhidrat transportunu uyarıcı etkisini kuvvetlendirirler

3-Yağ dokusu

- A. Doğrudan etkileri
 1. Adenozin 3'-5' monofosfat diesterazı artırır, lipolizi inhibe ederler
 2. Glikojen sentezini artırır
- B. İnsülinin aracılık ettiği glukoz transportunun kuvvetlendirilmesi ve glukoz transport moleküllerinin translokasyonunu sağlarlar.

Sülfanilüre seçiminde gözönüne alınması gereken durumlar Tablo II'de sunulmuştur. İntrensek antidiabetik aktivite, in vitro bir sistemde ilacın 1 mg'ının etkisi anlamına gelir. İkinci kuşak sülfanilürelerin (örneğin Gliburid ve Glipizid) intrensek antidiabetik aktivitesi, birinci kuşaklardan (klorpropamid ve tolbutamid) 1000 kez fazladır. Yeni bir sülfanilüre olan Glimepirid ise daha yüksek intrensek aktiviteye sahiptir. Yüksek intrensek aktiviteye sahip ilaçlar daha düşük dozlarda kullanılabilirlerinden dolayı daha az yan etki ve diğer ilaçlarla daha az etkileşim avantajı sağlarlar. Etkinin başlama hızı insülin salgılama hızını tayin edebilir. Etki hızı, emilimi değiştiren parametrelerden etkilenebilir (gastroparezi gibi). Klorpropamid gibi uzun etkili ilaçlarda etkinin başlama hızı önem arzmez (Tablo II).

Tablo II. Sülfanilürelerin spesifik özelliklerini belirleyici faktörler

1. İntrensek antidiabetik aktivite
2. Etkinin başlama hızı
3. Etki süresi
4. Metabolizma ve ekskresyon şekli
5. Fayda ve zararlı etkileri

Etki süresinin bilinmesi tedavi yönünden çok önemlidir. Günlük doz şeması etki süresine göre düzenlenmelidir. Etki süresi uzun olan klorpropamid, günde bir kez, çok kısa olan tolbutamid günde 2-3 kez verilmelidir. Yine şiddetli hipoglisemik reaksiyonların derecesi ve sıklığı, kullanılan sülfanilürenin etki, süresi ile ilgilidir. Örneğin etki süreleri uzun olan klorpropamid ve gliburid ile hipoglisemik reaksiyonlar daha sık görülmektedir. Nihayet, etki süreleri uzun olan preparatlarla sekonder yetmezliğin daha sık görüldüğü şeklinde kanıtlanmamış bir görüş mevcuttur. Bu konunun daha fazla incelenmesi gerekmektedir.

Sülfanilüreler dolaşımda büyük oranda (%95) serum proteinlerine bağlı (özellikle albumin) olarak bulunurlar. Bütün sülfanilüreler, karaciğerde metabolize edilir. Asetoheksimidin metaboliti aktiftir, diğerleri inaktif metabolitlere ayrılır. Birinci kuşaklar böbrekten, ikinci kuşaklar böbrek ve karaciğerden safra ile itrah edilirler. Hepatik metabolizma başlıca inaktivasyon yolu ile olduğundan, bu ajanlar önemli karaciğer disfonksiyonu olanlarda kullanılmamalıdır. Ciddi hipoglisemi riski vardır ve kontregülasyon bozuktur.

Tablo III. Birinci ve ikinci kuşak sulfanilürelerin özellikleri

Jenerik Adı	Doz (mg/gün)	Pik etki (saat)	t (saat)	Etki Süresi	Metabolitleri	Atılım yolu
Tolbutamine	1500	3-4	4,5-6,4	6-10	İnaktif	Böbrek
Chlorpropamide	250	2-4	36	60	Aktif	Böbrek
Tolazamide	250	3-4	7	16-24	Zayıf	Böbrek
Acetoheximide	250	4-6	5	12-18	Aktif	Böbrek
Glipizid	10	1-3	2-4	15-24	İnaktif	Böb %80 Kc %20
Glyburide	7,5	4	10	24	Zayıf	Böb %50 Kc %50
Glybornuride	25	3-4	8	8-12	İnaktif	Böb %10 Kc %80
Gliclazide	160	?	6-12	16-24	İnaktif	Böb %70 Kc %30

Böbrek bozukluğu olanlarda klorpropamid kullanılmamalıdır. (Sulfanilürelerin farmakokinetik özellikleri Tablo III'te gösterilmiştir).

Sulfanilüre tedavisinin yan etki ve komplikasyonları Tablo IV'de gösterilmiştir. En sık yan etki hipoglisemidir. Tedavinin ilk altı ayında hipoglisemi sıklığı % 20,2 olarak saptanmıştır. Yaşlı diabetiklerde klorpropamid, glibenklamid gibi uzun etkili sulfanilüreler çok dikkatle kullanılmalıdır. Hipoglisemi riskini artıran faktörler Tablo V'te sunulmuştur. Sulfanilüre tedavisi Tablo VI'da sunulan durumlarda kontrendikedir.

Tablo IV. Sulfanilüre tedavisinin komplikasyonları**A- Hipoglisemi****B- İlaç etkileşimleri**

1. Hipoglisemide artma
 - a. Sulfanilürelerin albumin bağlanma yerine bağlanmasını engelleyenler: Aspirin, fibratlar, trimetoprim
 - b. Sulfanilüre metabolizmasının kompetitif inhibitörleri: alkol, H₂ blokerler, antikoagulanlar
 - c. Sulfanilürelerin idrarla atılımını engelleyenler: probenesid, allopurinol
 - d. Hipoglisemik etkisi olan ajanlar: alkol, aspirin
 - e. Kontregulatuvar hormon antagonistleri: beta adrenerjik reseptör antagonistleri, sempatotik ilaçlar
2. Glisemik kontrolde kötüleşme
 - a. Sulfanilüre metabolizmasını artıran ilaçlar: barbütiratlar, rifampisin
 - b. İnsülin salgısının inhibitörleri: tiazid diüretikler, loop diüretikler, beta adrenerjik blokerler, fenitoin
 - c. İnsülin etkisini engelleyenler: kortikosteroidler, büyüme hormonu, östrojen, katekolaminler

C- Toksik etki ve yan etkiler

1. Gastrointestinal problemler: bulantı, kusma, nonspesifik abdominal rahatsızlık (% 1-3)
2. Deride makülopapüler raşlar (% 0,5-1,5), fotosensitivite, purpura, eritema nodosum, porfiria cutanea tarda

3. Hematolojik problemler: hemolitik anemi, agranulositoz
4. Kolestatik sarılık, gronulomatöz hepatit
5. Su retansiyonu ve hiponatremi (klorpropamid)
6. İmmun problemler, eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, ekzematöz ve likenoid erüpsiyonlar
7. Vazomotor fenomenler: başağrısı, kızarma ve çarpıntı (klorpropamidle sık)

Tablo V. Sulfanilüre alan hastalarda hipoglisemiye eğilim yaratan faktörler

1. 65 üzeri yaş
2. Araya giren hastalıklar: kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı.
3. Sulfanilüre etkisini kuvvetlendiren veya bizzat hipoglisemiye sebep olan ilaçların birlikte verilmesi.
4. Yetersiz beslenme
5. Kontrinsüliner yetmezlik (Addison)
6. Alkol alınması

Tablo VI. Sulfanilüre tedavisinin kontrendikasyonları

1. Tip I DM
2. Pankreasın tahribine veya pankreatektomiye bağlı DM
3. Gebelik
4. Majör cerrahi girişim ve travma
5. Şiddetli infeksiyonlar
6. Sulfanilürelere aşırı hassasiyet
7. Şiddetli hipoglisemi gelişmesine eğilimli hastalar
8. Ciddi hepatik disfonksiyon

Tip II diabetin sulfanilürelerle tedavisi:

Sulfanilüreler diyet ve egzersizle glisemik regülasyonu sağlanamayan, normal kilolu veya obez tip 2 diabetiklerde kullanılır. Zayıf olan tip 2 diabetli hastalar büyük olasılıkla insüline bağımlı hastalardır. 5 yıldan az hastalık öyküsü olanlarda yanıt daha iyidir. Sulfanilüre tedavisi ile hastaların az bir

bölümünde normale yakın remisyona elde edilebilir. Tedavi devam edilmezse 12 ay kadar sürebilir. Bu hastalarda ilacı kesmek mi, yoksa küçük dozda devam etmek mi daha avantajlıdır konusu iyi bilinmemektedir.

Sülfanilüre tedavisi ile ilgili iki geniş, uzun süreli, çok merkezli çalışma vardır. Amerika'da yapılan "University Group Diabetes Programme", 1961'de başlamış, 8. yılda kardiyovasküler mortalitenin artması nedeniyle sonlandırılmıştır. Bu çalışmada 1027 hasta, plasebo, tolbutamid, fenformin, sabit dozda insülin, değişken dozda insülin verilmek üzere 5 gruba ayrılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda FDA oral hipoglisemik ajanların, sadece diyetin yetersiz olduğu ve insülin tedavisinin pratik olmadığı veya hasta tarafından kabul edilmediği takdirde kullanılmasını tavsiye etmiştir. Ancak çalışmada elde edilen birkaç bilgi belirtilmeye değer bulunmuştur:

1. Tolbutamidin sabit dozu birinci yılda kan şekerini % 25 düşürmüş, üçüncü yılda tedricen etkinliği kaybolmuştur. Araştırmanın 4.5. yılından itibaren plasebodan farkı kalmamıştır. Sabit insülin dozu ile tedavi edilen hasta grubunda da aynı tip glisemik cevap olduğu gözlenmiştir.

2. Sadece değişken insülin dozu kullanılan grupta açlık kan glukoz değerleri normale yakın bulunmuş, ancak bu grupta da tolbutamid ve plaseboya göre komplikasyon oranlarında avantaj gözlenmemiştir.

İkinci çalışma, İngiltere Prospektif Diabet Çalışması (UKPDS), 1977-1991 yılları arasında, 23 merkezde 5102 yeni tanı konmuş tip 2 diabet hastasını kapsamaktadır. 1997'de tamamlanacağı ve 1998'de yayınlanacağı bildirilmiştir. Diyet, sülfanilüre, insülin ve metforminin karşılaştırıldığı bu çalışmada alınacak sonuçların başlangıç tip 2 diabet tedavisine yol göstereceği açıktır. Bozulmuş glukoz toleransında sülfanilüreler, bir İsveç'li grup tarafından çalışılmış, küçük bir grupta 12 yıl süreyle sülfanilüre kullanılmıştır. Tedavi almayan grupta, % 29 hastada NIDDM, % 18 hastada kardiyovasküler komplikasyon gözlemlendiği, yalnız diyetle tedavi edilen grupta % 13 NIDDM, % 10 kardiyovasküler komplikasyon gözlenirken, sülfanilüre grubunda hiçbir hastada NIDDM gelişmediği ve kardiyovasküler komplikasyon gözlenmediği kaydedilmiştir.

YENİ İNSÜLİNOTROPİK İLAÇLAR

Yarım asırdan uzun bir süredir sülfanilüreler standart insülin sekretagogu olarak kullanılmaktadırlar. Ancak, tip 2 diabet patojenezinin daha iyi anlaşılmasıyla dikkatler 4 ana amaca yönelik yeni bileşiklerin araştırılmasına çekilmiştir:

1. Daha hızlı insülin sekresyon cevabı,
2. Günlük fizyolojik ihtiyaçlara uygun daha iyi insülin sekresyon regülasyonu,

3. Miyokard ve vasküler düz kas ATP sensitif K^+ kanallarını etkilememesi,
4. Daha belirgin ekstrapankreatik etkilerin olması.

Ancak bu özellikleri taşıyan bir ilaç henüz mevcut değildir. Yeni bir sülfanilüre olan glimepirid ve non-sülfanilüre olan Repaglidin, standart sülfanilüre olan Glibenclamide göre bu özelliklere daha uygun bileşikler olarak zikredilmektedir ⁹.

GLİMEPİRİD

İkinci kuşak sülfanilüreler göre kan şekeri düşürücü etkisi daha güçlü olan yeni bir sülfanilüredir. Daha düşük dozda (1-8 mg/gün) ve günde tek doz kullanımı etkilidir. Farmakodinamik etkileri daha hızlı başlamaktadır. Beta hücre membranında reseptöre bağlanma yeri klasik SUR'nün farklı bir bölgesidir, ayrıca ikinci bir intraselüler etki yerine sahiptir. Reseptöre bağlanma affinitesi ikinci kuşaklardan düşük, assosiasyon katsayısı 3 kez, dissosiasyon sayısı 9 kez yüksek, değişim oranı hızlı ve devamlı on/off karakteristiğine sahiptir. Beta hücresi ve yağ hücresinde mitokondride gluko/hexokinaz'la etkileşir ve insülin salgılanmasında diğer önemli sinyal mekanizmasını etkiler. Glimepirid'in beta hücre dışındaki ATP sensitif K^+ kanallarını etkilemediği gösterilmiştir. Dolayısı ile klasik sülfanilürelerde gözlenen yan etkileri olmadığı söylenmektedir. Glimepiridin ekstrapankreatik etkileri olduğuna dair deliller birikmektedir. Bazı hücre kültürlerinde ve sıçan diaframında GLUT 1 ve GLUT 4 protein ekspresyonu ve translokasyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Glibenclamide esdeğer kan şekeri düşüren dozlarda glimepiridin daha düşük açlık ve tokluk insülin ve C peptid konsantrasyonlarına yol açtığı gösterilmiştir. Öte yandan egzersiz sırasında ve sonrasındaki insülin sekresyon regülasyonunda görülen fizyolojik down regülasyonun glimepirid tedavisinde korunduğu vurgulanmaktadır. USA ve Avrupa'da yapılan 1400 olguluk geniş klinik çalışmada, hipoglisemi riskinin ikinci kuşaklardan çok daha az olduğu gösterilmiştir. Farmakolojik çalışmalar, oral verildiğinde biyoyararlanımının %100 olduğunu, %99,4 oranında plazma proteinlerine bağlandığını, karaciğerde inaktif hidroksi ve karboksi glimepiride dönüştüğünü, %50'sinin hızla elimine edildiğini ve metabolitlerinin böbrekten atıldığını, plazma yarı ömrünün günde bir veya iki kez verildiğinde birikmeksizin yaklaşık 10 saat olduğunu göstermektedir. Yaşla ilgili olarak farmakokinetiğinin değişmediği ve warfarin, simetidin veya ranitidinle hiçbir etkileşimi olmadığı bildirilmektedir ¹⁰.

NON-SULFANİLÜRELER

Bu grubun ilk üyesi Repaglidin'dir (AG-EE6232W). Moleküler yan etki profili ve ekskresyon mekanizmaları açısından klasik sülfanilürelerden farklı yeni bir insülin sekretagogudur. Etki

mekanizması sülfanilüreler gibidir. Benzoik asit derivativesidir. Etkinliği glibenklamiden iki kat fazladır. Glibeklamidin non-sülfanilüre derivativesinin de benzoik asit türevi olduğu ve glibenklamidle aynı etki mekanizmasıyla beta hücrelerini stimüle ettiği uzun bir zamanda beri bilinmektedir (Meglitinid, HB 699). Repaglinid, hızla emilir ve bir saatten az bir plazma yarılanma ömrüne sahiptir. Hızla elimine edilir. Karaciğer tarafından inaktif metabolitlerine ayrılır, safra ile itrah edilir. Muhtemelen kalp hücresi ve düz kas hücresindeki ATP sensitif K^+ kanallarını etkilemediği vurgulanmaktadır¹¹.

42 NIDDM olgusunda yapılan 15 mg glibenklamid ve 4 mg repaglinidini karşılaştıran bir prelininer çalışmada, repaglinidin postprandial kan şekerini daha iyi düşürdüğü gösterilmiştir. İyi tolere edilmekte, hematolojik parametreleri değiştirmemekte, elektrolitler, böbrek fonksiyonları, karaciğer enzimleri, kan basıncı, EKG bulgularını etkilememekte, hipoglisemi yapmamaktadır. Açlık plazma C peptid ve insülin konsantrasyonları daha düşük bulunmuştur. Çok yeni, çift kör bir klinik çalışmada 10 haftalık tedavi sonucunda HbA1c düzeylerini %30 azalttığı gösterilmiştir¹². Bir fenilalanin derivativesi olan A4166, non-sülfanilüre insülin sekretagodur. Hipoglisemik etkisi erken başlar, kısa etkilidir. Hızla absorbe edilip, hızla elimine edilir. Postprandial hiperglisemiyi supresse eder. C peptid ve insülin seviyeleri diğer sülfanilüreler gibidir¹³.

İNSÜLİN SALINIMINI POTANSİYALİZE EDEN AJANLAR

Glukoz oral yolla alındığında intravenöz yolla verilmesine kıyasla daha fazla insülin sekresyonu sağlar. Bunun sebebi gastrik inhibitör peptid (GIP) ve glukagon like peptid-1 gibi insülinotropik etkili gastrointestinal hormonlardır, bunlara inkretinler adı verilmektedir. Glukoza bağımlı stimüle edici etki inkretin hormonların karakteristiğidir. GIP, inkretin hormonların ilk üyesi olarak ortaya atılmış ancak daha sonraları tek başına tam bir inkretin etki gösteremediği anlaşılmıştır. GLP-1 (7-36) amid, intestinal L hücrelerinden sekrete edilir. Özellikle oral glukoz ve gıda alımı sonucunda salınır. Oral beslenmeden sonra seviyeleri 6-8 kat arttığı halde, IV glukoz infüzyonu ile seviyesi yükselmez. GLP-1'in pankreatik ve ekstrapankreatik etkileri şöyle sıralanabilir:

1. Mide asit sekresyonunu etkiler ve mide boşalmasını kuvvetle inhibe eder. Bu yan etki kan şekerini düşürücü etkisini artırır.

2. Daha önemlisi, glukoza bağımlı bir yolla insülin salgılanmasını stimüle eder. Glukozun düşük konsantrasyonlarında (2.8 mM/l) insülin salgılanmasını etkilemez, hafif veya düşük konsantrasyonlarında potent bir sekretagodur bu nedenle hipoglisemi yapmaz.

3. Rachman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada GLP-1'in erken faz ve ikinci faz insülin sekresyonunu sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, 8 NIDDM ve 7 non-diabetik olguda, gece boyu GLP-1 ve salin infüzyonu ve arkasından aynı koşullar devam ettirilerek 2 saatlik hiperglisemik klemp (13 mM/l glukoz konsantrasyonunda) tekniği ile bazal ve stimüle edilmiş beta hücre fonksiyonları incelenmiştir. Bazal beta hücre fonksiyonlarının deney grubunda kontrol değerlerine ulaştığı, GLP-1 grubunda elde edilen cevapların non-diabetik gruptan farksız bulunduğu öne sürülmektedir. Ancak olguların diyet ve OAD ile kolayca regüle edilebilen hafif diabetik olgular olduğu eleştirisi yapılmaktadır¹⁴. Kan basıncını yükseltici etkisi ve injeksiyon zorunluluğu, etkisine taşıflaksi gelişmesi dezavantajları olarak sunulmakla birlikte, umut vaadeden ajanlardır. Arilpiperazin, oral kullanımda GLP-1'e benzer etkili olduğu kanıtlanmış, fosfodiesteraz inhibitörleri grubundan bir ajandır, henüz klinikte kullanılması mümkün değildir.

İnsülin salgısının artırılmasında diğer bir strateji, beta hücre membranındaki alfa² adreno-reseptörlerin antagonize edilmesi, beta² adreno-reseptörlerin uyarılması gibi çalışmalar olmakla birlikte selektif olarak bu reseptörlere ulaşılması güç olduğundan fazla ilgi görmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Flier JS, Underhill LH. Non-insülin dependent diabetes mellitus: A genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Eng J Med* 334:777-83,1996.
2. Groop LC. Drug treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. In *Textbook of Diabetes Pickup J and Williams G (ed),pp 38.1-18,1997.*
3. Groop LC, Pelkonen R, Koskimes S et al. Beta cell function in long term NIDDM patients and its relation to treatment. *Horm Metab Res* 18:391-94,1986.
4. Malaisse WJ, Brasseur R, Nadi AB, Lins L. Confirmation analysis of nonsulfonylurea hypoglycaemic agents in the meglitinide family: identification of common configuration responsible for their insulinotropic action. *Diabetologia* 38 (Si):A194,1995.
5. Nauck MA, Kleine N, Orskov C et al. Normalization of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon like peptide 1(7-36 amide) in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36: 741-744,1993.
6. Marchetti P, Navalesi R. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of oral hypoglycemic agent and update. *Clin Pharmacocinet* 16:100-128,1989.
7. Boyd AE. Sulfonylurea receptors, ion channels and fruit flies. *Diabetes* 37:495-498,1988.
8. Joffe BI et al. Effect of oral hypoglycemic agents on glucose tolerance in pancreatic diabetes. *Gut* 13:285-288,1972.
9. Rachman J, Turner RC. Drugs on the horizon for treatment of type 2 diabetes. *Diabetic Med* 12:467-78,1995.
10. Draeger KE, Lomp HJ, RoBkamp R. Multicenter clinical trial to study the effect of glimepiride during long-term treatment of type 2 diabetic patient. *Diabetologia* 37(S1): A49,1994.
11. Leibowitz MD, Biswas C, Brady EJ et al. A novel insulin secretagogue is a phosphodiesterase inhibitor. *Diabetes* 44:67-70,1995.
12. Tronier B, Marbury TC, Damsbo P, Windfeld K. A new oral hypoglycemic agent, repaglinide, minimizes risk of hypoglycemia in well controlled NIDDM patients. *Diabetologia*

38(S1): A195,1995.

13. Imatake M, Ebihara S, Takiguchi K, Uchida R, Ogihara N, Kikuchi M. Reduction of postprandial hyperglycemia by A4166 is associated with non hepatic glucose uptake. Diabetologia 38(S1):A194,1995.

14. Rachman J, Gribble FM, Barrow BA et al. Normalization of insulin responses to glucose by overnight infusion of glucagon-like peptide 1(7-36) anide in patients with NIDDM. Diabetes 45:124-30,1996.